Ueber Collargol.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

in der

Medizin, Chirurgie und Geburtshilfe

einer

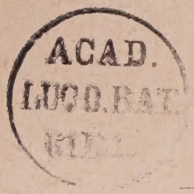
Hohen Medizinischen Fakultät

der

Universität Leipzig

vorgelegt von

Paul Portig
aus Leipzig.



LEIPZIG.
Druck von Emil Lehmann
1909.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
zu Leipzig. 25. Oktober 1909.

Referent: Geh. Med. Rat Prof. Dr. Boehm.

Das kolloidale Silber, das von der chemischen Fabrik von Heyden unter dem Namen Collargol in den Handel gebracht wird, hat in den letzten Jahren ausgedehnte klinische Verwendung gefunden. Aus den zahlreichen Berichten, die sich darüber in der Literatur finden, ersehen wir, daß das Collargol speziell bei den septischen Erkrankungen gegeben worden ist. In den meisten Fällen soll das Collargol guten Erfolg gehabt haben[1]), doch werden auch Fälle berichtet, in denen von einer Wirkung des Collargol nichts zu sehen war. Zumeist wurde das Collargol intravenös gegeben, doch sind auch alle anderen Applikationsweisen versucht worden. Wiederholt sind nach subkutaner oder intravenöser Injektion am Orte der Injektion lokale Gewebsschädigungen, Abszesse usw. beobachtet worden[2]).

---

[1]) Ritterhaus: Therapie der Gegenwart. 1904.
Baracz: Archiv für klin. Chirurgie. Bd. 70.
Rosenstein: Therapeut. Monatshefte 1903. Nr. 7.
Doederlein; Deutsche Medizinische Wochenschr. 1903.
Opitz: Deutsche Medizinische Wochenschr. 1904.
Camerer: Therapie der Gegenwart. 1904.
Viet: Aerztl. Rundschau 1907.
Moosbrugger: Münch. med. Wochenschr. 1905.
[2]) Bau: Therapeut. Monatshefte 1905.
Ritterhaus: Therapie der Gegenwart. 1904.
Capitän: Bulletin Medical 1907.

In pharmakologischer Beziehung ist das Collargol wiederholt Gegenstand der Untersuchung gewesen. Die Bestimmung der Toxizität desselben hat nicht zu einheitlichen Resultaten geführt. Wir sehen, daß auf der einen Seite das Collargol als nahezu vollständig ungiftig betrachtet wird[3]) und finden als Beweis hierfür Versuche angeführt, in denen Versuchstieren, nämlich Hunden, Kaninchen, Meerschweinchen und Hühnern sowie Fröschen ganz enorme Mengen von Collargol einverleibt wurden. Andererseits wird behauptet, daß das Collargol schon in relativ kleinen Dosen das Allgemeinbefinden der Versuchstiere erheblich schädige und schließlich zum exitus führe[4]). So berichtet Hoffmann, daß Kaninchen, denen er je nach der Größe 0,5 bis 1 ccm einer einprozentigen Collargollösung ein- oder mehrmals in die Ohrvene injizierte, nach 6—8 Wochen zugrunde gingen. Es scheint, daß die Schädigungen, die das Collargol hervorruft, nur sehr allmählich sich bemerkbar machen, so daß man einerseits Tieren sehr große Mengen einverleiben kann ohne schwere Schädigungen zu beobachten, wenn die Beobachtungszeit von kurzer Dauer ist, andererseits aber auch schon durch kleine Mengen Collargol stärkste Giftwirkungen zur Beobachtung kommen können, wenn die Tiere lange genug unter Kontrolle gehalten werden.

Die Veränderungen, die im Organismus infolge Collargolinjektionen eintreten, zeigen sich besonders am Blute, ferner an der Zusammensetzung des Urins, dem Körpergewicht und

---

[3]) Bode: Dissertation Rostock 1902.
Lange: Klinisch-therapeut. Wochenschrift 1900.
Vriezendorp: Holländische Dissertation: Leiden 1904 (Referat Thier-Chemie 1904).

[4]) Dissertation Leipzig 1906.
Petitjeau: Referat in der Thier-Chemie 1903.
Jousset: Compt. rend. soc. biologie 1903.

der Temperatur. Schließlich sei noch die Argyrose erwähnt, welche ebenfalls nach Collargolinjektionen beobachtet wurde.

Im Blute bewirkt Collargol eine Vermehrung der Leukozyten. Dies ist von Bamberger[5]) an sich selbst nach Einreibung mit unquentum Credé, von Dunger[6]) an 16 Patienten nach intravenöser Injektion von Collargol und von Ceresole[7]) an 14 Schwerkranken festgestellt worden. Hierbei geht der Vermehrung der Leukozytenzahl ein Sinken derselben voraus.

Auch an Tieren ist diese Vermehrung der Leukozyten und zwar insbesondere der vielkernigen beobachtet worden. So von Acharde und P. Emil Weil[8]), von Hoffmann[9]) und von Rodzewicz[10]) an Kaninchen. Nach den Angaben von Rodzewicz kann die Hyperleukozytose bisweilen noch ungefähr zwei Wochen nach der letzten Collargolinjektion vorhanden sein.

Im Urin der mit Collargol behandelten Tiere ist zuweilen Eiweiß gefunden worden. Jousset[11]) hat dies an Kaninchen beobachtet. Bode[12]) fand bei einem Meerschweinchen nach subkutaner Collargolinjektion die Millonsche Probe positiv, während die anderen Eiweißproben negativ waren.

Auch Silber ist einigemale im Urin nachgewiesen worden. So von Bamberger auf elektrolytischem Wege, ferner von

---

[5]) Berlin. klinische Wochenschrift 1903.
[6]) Münch. med. Wochenschrift 1907.
[7]) Riv. Ven. di Sc. Med. 1904.
[8]) Societé de Biologie 1907.
[9]) loco citato.
[10]) Dissertation St. Petersburg 1904. Referat: Zeitschrift für ärztl. Fortbildung 1904.
[11]) loco citato.
[12]) loco citato.

Gompel und Victor Henri[13]) bei einem Hunde, der 40 ccm einer kolloidalen Silberlösung in die vena saphena erhalten hatte.

Die Temperatur der Versuchstiere steigt gewöhnlich einige Stunden nach der Injektion um etwa 1° C.

Die Abnahme des Körpergewichtes nach der Collargolbehandlung hat besonders Hoffmann[14]) beobachtet. Dieselbe geht sehr langsam vor sich. Obwohl in den Versuchen von Hoffmann die Kaninchen nach der Collargolinjektion munter blieben und gut fraßen, waren sie doch nach 6 bis 8 Wochen schon so marantisch, daß sie bald darauf starben. Rodzewicz[15]) konnte bei seinen Versuchstieren keine Abmagerung konstatieren. Gompel und Victor Henri[16]) fanden dagegen bei 4 Kaninchen eine wenn auch nicht sehr große Gewichtsabnahme.

Argyrose glaubt Rodzewicz bei zwei weißen Kaninchen beobachtet zn haben, die subkutan 1,3 gr Collargol erhalten hatten. Lange[17]) und Heyer[18]) konnten dagegen bei ihren Versuchen bei keinem Tiere eine derartige Veränderung konstatieren.

Das dem Organismus einverleibte Collargol wird teils schnell wieder ausgeschieden und zwar, wie schon bemerkt, teilweise im Urin. Bei Fröschen fand Bode[19]), daß das Collargol im oberen Teile des Darmtraktus zur Ausscheidung gelangt, bei Warmblütern im Dickdarm. Auch Lange glaubt, daß das Collargol im Darm ausgeschieden wird.

---

[13]) Compt. rend. soc. biologie 1906.
[14]) loco citato.
[15]) loco citato.
[16]) loco citato.
[17]) Klinische therapeutische Wochenschr. 1900.
[18]) Münch. med. Wochenschr. 1902.
[19]) loco citato.

Der größere Teil des Collargol wird in den verschiedensten Organen und Geweben, so in der Leber, Milz, Niere, Darm und Lunge sowie in den Muskeln, der Haut und den Knochen abgelagert; der Transport des Collargol findet durch die Leukozyten statt. Diese Beobachtungen haben Lange, Bamberger, Cohn[20]), Beyer und insbesondere Bode[21]) gemacht, der das Silber in vielen Organen auch chemisch nachgewiesen hat. Bei der mikroskopischen Untersuchung fand er in den oben genannten Organen mit Collargol beladene Leukozyten.

Ich habe die Wirkung des Collargol untersucht und zwar auf einzelne Zellen, Paramäzien und rote Blutkörperchen und auf Kaltblüter — Frösche — und Warmblüter — Kaninchen —.

Das verwendete Collargol bestand aus schwarzen metallisch glänzenden Blättchen und Körnchen. In destilliertem Wasser ist es ziemlich leicht löslich, die Lösung ist dunkelbraun, gibt einen Bodensatz. Die Lösung ist nicht unbegrenzt haltbar, besonders im Lichte sieht man am Rande des Glases sich einen dunkelbraunschwarzen Beschlag und Niederschlag mit der Zeit bilden. Auch unter Lichtabschluß findet dies statt, aber doch sehr langsam. Durch Kohlensäure wird die Zersetzung beschleunigt.

Ich habe eine Analyse des Collargol ausgeführt. Zunächst wurde es bei 100° C. bis zur Gewichtskonstanz getrocknet und so der Wassergehalt bestimmt. Dann wurde es zur Rotglut erhitzt. Der Gewichtsverlust ergab die Menge der vorhandenen organischen Substanz. Beim Glühen des Collargol tritt ein Geruch nach verbranntem Horn auf. Es ist also

---

[20]) Cohn, Berlin. klin. Wochenschrift 1903.

[21]) loco citato.

eine stickstoffhaltige organische Substanz vorhanden. Dies zeigt auch der positive Ausfall der Lasaigne'schen Probe.

Der Rückstand der nach dem Glühen verblieb, wurde in Salpetersäure gelöst. Hierbei bleibt eine kleine Menge ungelöst, die im Folgenden unter der Bezeichnung „unlösliche Substanz" aufgeführt ist. Aus der salpetersauren Lösung wurde sodann das Silber in der bekannten Weise als Chlorsilber bestimmt.

Das Ergebnis der Analyse ist folgendes:

0,2448 gr Collargol enthält 0,0085 gr = 2,98 % H_2O

0,052 gr = 18,25 % organische Substanz

0,0007 gr = 0,28 % unlös. Substanz

0,224 gr = 78,87 % Ag.

Die organische Substanz besteht wohl zum großen Teile aus Eiweiß, das dem Collargol zugesetzt wurde, um seine Lösungen haltbarer zu machen.

1. Versuche an Paramäcien.

Die Paramäcien wurden in der bekannten Weise aus einem Heuinfus gezüchtet. Es wurden die obersten Schichten des Heuinfus abgehoben, in ein Gefäß gefüllt und hier wiederum von der Oberfläche die für die Versuche nötige Flüssigkeit entnommen. Man hat dann eine sehr große Anzahl Paramäcien in derselben.

Bringt man die Paramäcien mit der Collargollösung zusammen, so beobachtet man folgendes: Die Paramäcien verlangsamen ihre Bewegungen, stehen plötzlich still und nehmen Kugelgestalt an. Schließlich verfallen sie in eine feinkörnige Masse, so daß nach einiger Zeit von den Paramäcien

nur noch der Kern und stark lichtbrechende Körnchen übrig bleiben.

Der Collargol vernichtet also diese Protozoen. Mischt man 2 Tropfen einer 2%igen Collargollösung mit einem Tropfen der Paramäcienkultur, so gehen die ersten Paramäcien nach 4' zugrunde, nach 8' sind alle zerfallen. Bei einer 1%igen Collargollösung sind die entsprechenden Zeiten 6 und 15 Minuten.

In der folgenden Tabelle habe ich Versuche zusammengestellt, die die Abhängigkeit der Zeit, in welcher die Paramäcien zugrunde gehen, von der Konzentration des Collargol zeigen. Es wurde hier stets ein Tropfen der Collargollösung mit einem Tropfen der Paramäcienkultur gemischt. In der Tabelle bedeutet C die Konzentration des Collargol, t_1 und t_2 die Zeiten in Minuten, wo die ersten Paramäcien zugrunde gingen bezw. alle abgestorben waren. t'_1 und t'_2 sind die entsprechenden Werte eines Kontrollversuches.

Tabelle I.

C	t_1	t'_1	t_2	t'_2
1/2%	8	11	18	20
1/4%	12	10	30	28
1/8%	11	12	35	38
1/16%	20	14	45	50

In dem hier untersuchten Konzentrationsgebiet wirkt das Collargol also sehr rasch. Bei den schwächeren Lösungen, bei denen die Zeiten größer werden, sind auch die einzelnen Phasen des Zerfalls der Paramäcien verlängert. Die Kugelformen bleiben dann einige Minuten bestehen und man sieht anfangs in denselben noch Plasmaströmung. Aber schließlich tritt auch hier vollständiger Zerfall ein.

2. Versuche an Erythrozyten.

Gompel und Victor Henry haben gezeigt, daß Collargol in vitro hämolytisch wirkt. Genauere Angaben über die Grenzkonzentrationen, in welchen dies der Fall ist, sind jedoch nicht vorhanden.

Zu meinen Versuchen habe ich Kaninchenblut benutzt, das kurz vor dem Versuche der Ohrvene entnommen wurde. Das Blut wurde in einer größeren Menge einer 0,9%igen Kochsalzlösung aufgefangen. Die Konzentration wurde dadurch bestimmt, daß die Anzahl Bluttropfen, die auf 100 ccm der Kochsalzlösung kamen, gezählt wurden.

In einem Vorversuche bestimmte ich nun zunächst die Grenzkonzentration, in welcher das Collargol gerade noch Hämolyse hervorruft. Ich fand, daß dies bei einer Collargollösung von $^1/_{2560}$% noch der Fall ist. Bei einem Kontrollversuche trat dagegen auch bei viel höheren Konzentrationen des Collargol keine Hämolyse ein. Die beiden Versuche waren nur in dem Punkte verschieden, daß in dem zweiten Falle die Konzentration des Blutes höher war, als im ersten. Dies zeigte, daß das Eintreten der Hämolyse nicht nur von der Konzentration des Collargol, sondern auch von der des Blutes abhängt. Diese Verhältnisse werden durch die Versuche der Tabelle II illustriert. Es wurden hier Lösungen verschiedener Blutkonzentrationen mit den gleichen Mengen Collargol versetzt. Diese Mischungen wurden 6 Stunden im Thermostaten bei 37° C unter öfterem Umschütteln gehalten und dann über Nacht bei 0° C absitzen gelassen. Es ergab sich folgendes:

Tabelle II.

1.) 250 Tropfen Blut + 100 ccm 0,9 % Kochsalzlösung:

9 ccm Blutlösung + 1 ccm	1/10 % Collargollösung	vollständig hämolysiert
9 „ „ „ „ „	1/20 „ „	fast vollst. hämolysiert
9 „ „ „ „ „	1/40 „ „	nicht hämolysiert
9 „ „ „ „ „	1/80 „ „	
9 „ „ „ „ „	1/160 „ „	
9 „ „ „ „ „	1/320 „ „	
9 „ „ „ „ „	1/640 „ „	
9 „ „ „ „ „	1/1280 „ „	

2.) 125 Tropfen Blut + 100 ccm 0,9 % Kochsalzlösung:

9 ccm Blutlösung + 1 ccm	1/10 % Collargollösung	vollständig hämolysiert
9 „ „ „ „ „	1/20 „ „	vollständig hämolysiert
9 „ „ „ „ „	1/40 „ „	vollständig hämolysiert
9 „ „ „ „ „	1/80 „ „	fast vollst. hämolysiert
9 „ „ „ „ „	1/160 „ „	zum Teil hämolysiert
9 „ „ „ „ „	1/320 „ „	nicht hämolysiert
9 „ „ „ „ „	1/640 „ „	
9 „ „ „ „ „	1/1280 „ „	

3.) 62 Tropfen Blut + 100 ccm 0,9 % Kochsalzlösung:

9 ccm Blutlösung + 1 ccm	1/10 % Collargollösung	vollständig hämolysiert
9 „ „ „ „ „	1/20 „ „	vollständig hämolysiert
9 „ „ „ „ „	1/40 „ „	vollständig hämolysiert
9 „ „ „ „ „	1/80 „ „	vollständig hämolysiert
9 „ „ „ „ „	1/160 „ „	fast vollst. hämolysiert
9 „ „ „ „ „	1/320 „ „	zum Teil hämolysiert
9 „ „ „ „ „	1/640 „ „	nicht hämolysiert
9 „ „ „ „ „	1/1280 „ „	

4.) 31 Tropfen Blut + 100 ccm 0,9 % Kochsalzlösung:

9 ccm Blutlösung + 1 ccm	1/10 % Collargollösung	vollständig hämolysiert
9 „ „ „ „ „	1/20 „ „	vollständig hämolysiert
9 „ „ „ „ „	1/40 „ „	vollständig hämolysiert
9 „ „ „ „ „	1/80 „ „	vollständig hämolysiert
9 „ „ „ „ „	1/160 „ „	vollständig hämolysiert
9 „ „ „ „ „	1/320 „ „	fast vollst. hämolysiert
9 „ „ „ „ „	1/640 „ „	zum Teil hämolysiert
9 „ „ „ „ „	1/1280 „ „	

Bei der ersten, der konzentriertesten Blutlösung. hatte das Collargol noch in einer Konzentration 1:200 hämolytisch gewirkt. Bei der zweiten Lösung, die nur die halbe Blutkonzentration enthält, in einer Konzentration 1:1600, in der

dritten und vierten Lösung, deren Blutkonzentration $^1/_4$ bezw. $^1/_8$ der der ersten Lösung betrug, ist die wirksame Collargolkonzentration 1 : 3200 bezw. kleiner als 1 : 12800. Es zeigt dies also sehr deutlich, daß die hämolytische Wirkung des Collargol in außerordentlich hohem Grade abhängt von der Konzentration der Blutlösung, auf welche es einwirkt. Da im Organismus das Collargol nur auf das unverdünnte Blut einwirkt, so kann man sich also der Ansicht von Gompel und Victor Henri anschließen, daß in vivo keine Hämolyse durch das Collargol bewirkt wird. Immerhin dürfte eine Schädigung der Erythrozyten auch in vivo erfolgen, wenn auch vielleicht dieselbe nicht so weitgehend ist, daß Hämolyse erfolgt. Denn die Befunde mancher Autoren, wie Bambergers, der in den Harnkanälchen Hämosiderin fand, lassen auf einen vermehrten Zerfall der roten Blutkörperchen schließen.

3. Versuche an Fröschen.

An Fröschen hat Bode bereits eingehende Versuche angestellt und besonders die Ausscheidung des Collargol, sowie seine Verteilung im Organismus studiert. In diesen Punkten stehen meine Versuche im Einklang mit denen von Bode. In anderen Punkten dagegen kam ich zu anderen Resultaten. Besonders zeigte es sich, daß das Collargol für Frösche viel giftiger ist als Bode annimmt und daß durch Collargol die resorptiven Silberwirkungen hervorgerufen werden. Es sollen deshalb hier einige Versuche ausführlicher berichtet werden.

1. R. temporaria 47,5 gr. erhält 0,5 ccm einer 4 prozentigen Collargollösung in den Bauchlymphsack.

Am Vormittag des 5. Tages zeigt der Frosch noch keine Veränderungen. Nur beim Hüpfen macht es den Eindruck,

als ob das eine oder andere Bein etwas ataktisch wäre. Am Nachmittag dieses Tages, 1 Uhr, sind beide Hinterextremitäten vollständig gelähmt, um 4 Uhr sind auch die Vorderextremitäten gelähmt. Atemreflex ist noch vorhanden, der Herzschlag gut sichtbar. Die Schleimhaut des Mundes zeigt eine auffallend dunkle Verfärbung.

Am nächsten Morgen sind alle Reflexe erloschen; der Herzschlag von außen nicht mehr wahrnehmbar. Es wird die Sektion gemacht. Bei der Eröffnung zeigt sich jedoch, daß das Herz noch schlägt.

Sektionsbericht: Der Lymphsack ist frei von Collargol. Am Orte der Injektion bemerkt man in der gegenüberliegenden Muskulatur eine tiefschwarze Infiltration. Die gesamte Muskulatur ist bräunlich verfärbt.

Das Herz schlägt noch. Herz und Lungen zeigen makroskopisch keine Veränderungen. Das Blut aus dem Herzen zeigt bei der mikroskopischen Untersuchung mit Collargol beladene Leukozyten. Denselben Befund zeigt das Blut aus der Leber.

Mageninhalt schleimig. Schleimhaut des Magens und des Darmes sind ebenfalls tiefbraun verfärbt. Im oberen Teil des Dünndarmes findet man zahlreiche Leukozyten mit schwarzen Körnchen beladen; in geringerer Anzahl sind dieselben im unteren Darmtraktus zu finden. Die Leber ist tiefschwarz verfärbt.

In der Asche der Leber und der Milz wird Silber chemisch nachgewiesen. In der Asche der Knochen und der Knochen und der Muskeln konnte dagegen kein Silber nachgewiesen werden.

2. Eine Temporaria von 35,5 gr. erhielt 0,25 ccm Col. 4 % (0,00028 pro gr. d. K. g.) in den Lymphsack.

Am fünften Tage post inj. früh ½10 Uhr beginnende

Lähmung an den Hinterextremitäten, links scheinbar stärker als rechts. Mit dem rechten Hinterbein vermag das Tier noch auf Reiz zu reagieren. Um 11 Uhr d. T. sind die die Hinterextremitäten vollständig gelähmt. Die Vorderbeine reagieren nur langsam auf Reiz. Gegen 12 Uhr sind auch die Vorderextremitäten gelähmt. Schleimhautreflex und Atmung erloschen.

Sektion erfolgt sofort und ergibt folgenden Befund:

Am Orte der Injektion in der Muskulatur eine tiefschwarze Infiltration. Bauch- und Extremitätenmuskeln zeigen eine dunkle Farbe. Im Lymphsack keine Spur von Collargollösung. Bei Eröffnung der Brusthöhle schlägt noch das Herz. Blutuntersuchung des letzteren ergibt dasselbe wie früher. Lungen o. B. Leber ist schwarzbraun verfärbt, Asche derselben zeigt deutliche Silberreaktion, ebenso Milz. Im oberen Darmtraktus zahlreiche Leukozyten und Silberkörnchen.

3. Eine Temporaria von 46,5 gr. Gewicht erhielt 0,25 ccm Col. 2,2% (0,00012 pro gr. d. K. g.) in den Lymphsack.

Das Tier zeigte 6 Wochen lang keine Veränderungen. Nach dieser Zeit bekam das Tier eines Tages tetanische Krämpfe; es führte in den anfallsfreien Pausen eigentümliche, unwillkürliche Bewegungen mit den Hinterextremitäten aus und hüpfte fortwährend hin und her. Nachdem der Tetanus ganz aufgehört hatte erscheinen die Extremitäten vollständig gelähmt, Herz schlägt noch, Atmung gut sichtbar. Am folgenden Morgen war dieser Zustand unverändert. Am Abend desselben Tages wurde, da der Herzschlag nicht mehr wahrzunehmen war, die Sektion vorgenommen. Sie ergab nichts besonderes gegen das Ergebnis der früheren Sektionen. Das Herz pulsierte noch schwach nach Eröffnung der Brusthöhle. Beim Durchschneiden der

Extremitätennerven führten die entsprechenden Muskeln Zuckungen aus.

Von den drei hier angeführten Versuchen zeigen die ersten beiden das typische Bild der Collargolvergiftung an Temporarien, das ich an einer großen Zahl von Versuchen beobachtet habe. Der dritte Versuch weicht etwas von dem regelmäßigen Gange der Vergiftung ab, ich habe ihn deshalb hier angeführt.

Die folgende Tabelle bringt in zusammengenrängter Form die Ergebnisse meiner Versuche mit Temporarien.

I. Temporariae.

Gewicht	Injic. Dosis	Dosis pro gr d. Körper-gewichts	Lähmungsbeginn Tetanische Krämpfe
1. 47,5 gr	0,5 ccm Col. 4 %	0,00042	Nach 5 Tagen Lähmung beider Extremitäten-paare
2. 35,5 gr	0,25 ccm Col. 4 %	0,00028	„ „ „ „
3. 46,5 gr	0,25 ccm Col. 2,2 %	0,00012	Nach 6 Wochen Erregungszustände unwillkürl. Beweg. Tetanus, Lähmung.
4. 39,5 gr	0,25 ccm Col. 2,2 %	0,00014	Nach 6 Tagen hintere Extremitäten gelähmt, dieser Zustand bleibt bis zum Exitus nach 6 Wochen.
5. 45 gr	0,5 ccm Col. 4 %	0,00044	Nach 6 Tagen Lähmung beider Extremitäten-paare.
6. 44,5 gr	0.7 ccm Col. 4 %	0.00062	Nach 5 Tagen beide Hinterextremitäten. Nach 8 Tagen sämtliche Extremitäten gelähmt.
7. 55 gr	0.5 ccm Col. 4 %	0,0003	Nach 6 Tagen Lähmung beider Extremitäten-paare.
8. 32,5 gr	1 ccm Col. 4 %	0,0012	Nach 5 Tagen Lähmung beider Extremitäten-paare.
9. 30 gr	0,225 ccm Col. 4 %	0,0003	„ „ „ „
10. 44 gr	0,68 ccm Col. 4 %	0,0006	„ 9 „ „
11. 34 gr	0,85 ccm Col. 4 %	0.001	Diese Dosis wirkte bereits nach 1 Tage tötlich, vorher geringe Erregungszustände.
12. 25 gr	0,625 ccm Col. 4 %	0,001	Diese Dosis wirkte bereits am Nachmittag des Inj.-Tages tötlich.
13. 40 gr	0,6 ccm Col. 4 %	0,0006	Nach 5 Tagen Lähmung beider Extremitäten-paare.

In gleicher Weise machte ich nun Versuche an Esculenten. Diese sind widerstandsfähiger als die Temporarien. Es dauert sehr lange bis sie gelähmt werden. Im allgemeinen ist der Verlauf der Vergiftung ebenso wie bei den Temporarien, nur werden hier fast regelmäßig tetanische Krämpfe beobachtet, bevor die Lähmung eintritt.

1. Esculenta von 44½ gr bekam 0,25 ccm Col. 4% (0,00022 pro gr d. K. g.).

Am 11. Tage früh post inj. zeigte sich Lähmung des linken Hinterbeines, Sensibilität ist in diesem Beine noch erhalten. Reizt man das Tier an demselben, so kriecht es fort. Gegen Mittag desselben Tages bekommt der Frosch einen Tetanus, der noch am Abend zu beobachten ist. Am anderen Tage früh ist der Tetanus erloschen, beide Hinterextremitäten sind gelähmt, die Vorderextremitäten sind frei. Sensibilität ist in beiden Hinterextremitäten noch erhalten. Dieser Zustand blieb bestehen bis zum Exitus nach ungefähr 2 Monaten.

Einige Wochen vor dem Tode war der Frosch gewogen worden, da er sehr abgemagert aussah. Das Gewicht betrug 30 gr, also hatte er um 14½ gr abgenommen.

Sektionsbericht: Frosch zeigt stark anämisches Aussehen. Herz schlägt nicht mehr bei Eröffnung der Brusthöhle, dasselbe ist sehr klein und blutleer. Beim Durchschneiden der Nerven reagieren die dazugehörigen Muskeln nicht mehr. Nieren erscheinen stark blutgefüllt. Milz vergrößert und prall gespannt. Zupfpräparat von derselben ergibt massenhaft mit Silberkörnchen beladene Leukozyten. Dasselbe Bild zeigt das Präparat der Leber. Letztere sieht tief schwarzbraun aus. Milz und Leber wurden verascht. Die Asche ergab eine deutliche Reaktion auf Silber. Im

oberen Darmtraktus zahlreiche Leukozyten mit Silberkörnchen beladen.

2. Eine Esculenta von 37,5 gr erhielt 0,25 ccm Col. 2,2% (0,00015) in den Lymphsack.

Nach 6 Wochen zeigt der Frosch eigentümliche Erregungszustände, er führt unwillkürliche Bewegungen, namentlich mit den Hinterextremitäten aus. Forthüpfen ist unmöglich, auf Reiz zieht er die Hinterbeine an. Bei Erschütterung des Glases bekommt das Tier Tetanus von sehr kurzer Dauer, in den Zwischenpausen sieht man fibrilläre Zuckungen. Am Abend ist der Frosch vollständig gelähmt. Das Herz schlägt noch. Am folgenden Morgen kann man noch immer das Herz pulsieren sehen. Am Abend desselben Tages wurde der Frosch seziert. Die Blase war stark gefüllt. Herzaktion war noch vorhanden. Die Muskeln zeigten beim Durchschneiden ihrer zugehörigen Nerven Zuckungen.

3. Eine Esculenta von 49,5 gr bekam 0,3 ccm Col. 4% (0,00024) in den Lymphsack.

Das Tier wurde nach 6 Tagen seziert, da es tot zu sein schien. Vorher wurden keine Lähmungserscheinungen an ihm wahrgenommen.

Sektionsbericht: Am Orte der Injektion ist eine braunschwarze Infiltration in der gegenüber liegenden Muskulatur wahrzunehmen. Nach Eröffnung der Brusthöhle schlägt das Herz noch. Die Untersuchung des Herzblutes ergibt das gleiche Ergebnis wie früher. Die Leber ist schwarzbraun verfärbt. Im Intestinaltraktus ein brauner, schleimiger Inhalt, im oberen Teil desselben Leukozyten mit Collargol beladen. Die Milz ist stark vergrößert und prall gespannt, von fester Konsistenz. Auf dem Durchschnitt von schwärzlicher Färbung. Die Asche der Milz und Leber ergibt deutliche Silberreaktion.

4. Esculenta von 76,5 gr Gewicht erhielt 0,5 ccm Col. 4% (0,00026 pro gr d. K. g.) in den Lymphsack.

9 Tage post inj. bemerkte man eine schnelle Ermüdung nach dem Hüpfen. Letzteres ist nur unter großer Anstrengung ausführbar. Am folgenden Tage bekommt der Frosch bei Erschütterung des Glases Tetanus. Reizt man die Hinterextremitäten, so zieht er dieselben an, vermag aber nicht mehr fortzuhüpfen. Am 12. Tage post inj. der gleiche Befund. Am 13. Tage post inj. früh bekommt der Frosch tetanische Krämpfe, die sich mehr auf die Vorderbeine erstrecken, an den Hinterextremitäten verschwinden dieselben bald wieder. Am Nachmittag desselben Tages sind beide Extremitätenpaare gelähmt. Sensibilität ist noch vorhanden. Reizt man das Tier, so reagiert es durch Einziehen des Kopfes. Am 14. Tage post inj. reagiert der Frosch nicht mehr auf Kneifen. Der Athemreflex ist erloschen. Das Herz sieht man nicht mehr schlagen. Am Abend desselben Tages fand die Sektion statt. Sie ergab denselben Befund wie die früheren. Das Herz schlug noch schwach bei Eröffnung der Brusthöhle. Beim Durchschneiden der Nerven der Extremitätenmuskeln reagieren letztere durch Zuckungen.

Auch hier stelle ich eine größere Anzahl von Versuchen an, die in der folgenden Tabelle zusammengestellt sind.

II. Esculentae.

Gewicht	Injic. Dosis	Dosis pro gr d. Körpergewichts	Lähmungsbeginn Tetanische Krämpfe
1. 72 gr	3 ccm Col. 4 %	0,0017	Am folgenden Tage Exitus ohne vorhergehende Erscheinungen.
2. 44½ gr	0,25 ccm Col. 4 %	0,00022	Nach 11 Tagen Lähmung d. l. Hinterextremität. Tetanische Krämpfe. Nach 13 Tagen beide Hinterextremitäten gelähmt. Dieses Zustand bleibt bestehen bis nach 2 Monaten wo Sektion stattfand.
3. 37,5 gr	0,25 ccm Col. 2,2 %	0,00015	Nach 6 Wochen Tetanus mit folgender Lähmung beider Extremitätenpaare.
4. 49,5 gr	0,3 ccm Col. 4 %	0,00054	Nach 6 Tagen Exitus ohne vorhergehende Veränderungen.
5. 76,5 gr	0,5 ccm Col. 4 %	0,00026	Nach 9 Tagen Forthüpfen nur unter großer Anstrengung. Nach 10 Tagen Tetanus. „ 12 „ beginnende Lähmung in den hint. Extremitäten. Nach 13 Tagen beide Extr.-paare gelähmt, Sensibilität in denselben noch erhalten. Nach 14 Tagen dieselbe aufgehoben. Sektion.

Gewicht	Injic. Dosis	Dosis pro gr d. Körpergewichts	Lähmungsbeginn Tetanische Krämpfe
6. 55 gr	0,4 ccm Col. 4 %	0,00029	Nach 8 Wochen fibrilläre Zuckungen, tetanische Krämpfe. Einige Tage später bei Erschütterung des Glases unwillkürl. Beweg. mit den Hint.-Extremitäten, dann auf Reiz nur mit Einziehen des Kopfes reagierend, kein Forthüpfen. Nach 9 Woch. Lähmung beider Extremitätenpaare.
7. 57 gr	0,6 ccm Col. 4 %	0,00042	Nach 8 Tagen Erregungszustände tetanische Krämpfe. Nach 20 Tag. Lähmungserscheinung. Nach weiteren 3 Tagen Tier tot.
8. 60 gr	0,45 ccm Col. 4 %	0,0003	Nach 4 Tagen Exitus ohne vorhergehende Erscheinungen. Sektion.
9. 54 gr	0,4 ccm Col. 4 %	0,0003	Nach 3 Tagen Hinter- und Vorderextremitäten gelähmt. Sektion.
10. 45 gr	0,68 ccm Col. 4 %	0,0006	Nach 1 Tag sämtliche Extremitäten gelähmt. Sektion.
11. 49 gr	1,15 ccm Col. 4 %	0,001	Nach 4 Tagen früh Tetanus, fibrilläre Zuckg. über d. ganzen Körper; abends Lähmung beider Extremitäten. Sektion.
12. 45 gr	1,13 ccm Col. 4 %	0,001	Nach 5 Tagen früh unwillkürliche Bewegung. mit den Hinterextremitäten resp. mit d. ganz. Körper. Fibrilläre Zukkungen. Mittags Lähmung beider Extremitätenpaare. Sektion.

Fasst man die Ergebnisse dieser Versuche zusammen, so zeigt es sich, daß das Collargol bei allen Fröschen Lähmungen hervorgerufen hat, die an den Hinterextremitäten beginnen und in größerem oder kleinerem Zeitintervall zu den Vorderextremitäten aufsteigen. Diese Lähmungen besitzen eine zentrale Ursache. Dies geht einmal daraus hervor, daß beim Durchschneiden der Nerven, falls dies vor oder ganz kurz nach dem Tode des Tieres geschah, die dazugehörige Muskulatur reagierte. Es wurde ferner noch besonders festgestellt, indem von einer vollständig gelähmten Esculenta das Nervenmuskelpräparat hergestellt und festgestellt wurde, daß der Nerv durch elektrischen Reiz erregbar war.

Die Erscheinungen, die hier an den Fröschen, besonders an den Esculenten beobachtet wurden, entsprechen ganz dem Bilde der Vergiftung mit komplexen Silbersalzen, wie sie von Curci[1]) beschrieben worden sind. Der Verlauf der Vergiftung ist hier nur ein sehr protrahierter. Es scheint also, daß das Collargol im Organismus des Frosches allmählich eine Umwandlung erfährt, so daß die Wirkung der Silberionen eintritt. Diese resorptive Silberwirkung tritt aber erst nach langer Zeit zu Tage, weil offenbar die Umwandlung des metallischen kolloidalen Silbers in die Silberverbindungen, die die resorptiven Silbersymptome hervorrufen, nur langsam erfolgt. Betreffs der Verteilung des Silbers und seiner Ausscheidung bestätigen diese Versuche die sorgfältigen Untersuchungen von Bode.

4. Versuche an Meerschweinchen und Kaninchen.

An Meerschweinchen habe ich nur wenig Versuche ge-

[1]) Zitiert nach Gaehtgens: Ueber die Wirkungen des Silbers auf die Atmung und den Kreislauf.

macht. Ich erwähne dieselben hier nur, weil ich bei diesen Tieren regelmäßig Gangrän der Haut an der Injektionsstelle und an den Stellen des Körpers beobachtet habe, wo die injizierte Collargollösung im Unterhautzellgewebe sich verbreitet hatte.

An Kaninchen habe ich vornehmlich die Veränderungen des Blutes studiert. Meine Versuche ergaben hier im allgemeinen eine Bestätigung der, wie eingangs erwähnt, schon bekannten Wirkungen des Collargols. Aehnliche Erscheinungen, wie bei den Fröschen, habe ich bei Kaninchen nie beobachtet.

In einigen Vorversuchen habe ich bei Kaninchen das Blut, die Temperatur und das Körpergewicht nach der Injektion von Collargol untersucht. Die Tiere erhielten täglich kleinere Mengen (0,5 ccm einer 4 prozentigen Lösung) Collargol intravenös. Regelmäßig fand nach der Injektion eine Hyperleukozyte und ein Temperaturanstieg statt. In 2 Fällen gingen die Tiere schon nach kurzer Zeit, nach 8 Tagen zugrunde.

Ein genaueres Bild der Collargolwirkung bei Kaninchen ergibt die folgende Tabelle, die einen Versuch illustriert, in welchem dem Tiere nach und nach hohe Dosen von Collargol beigebracht wurden.

Tabelle III.

Datum	Zeit	Leukozyten	Poly-nukleäre	Mono-nukleäre	Inj.-Dosis
20. I. 09	12h	9600	4000	5600	
	6h	11300post ing.	4900	6400	
21. I. 09	9h	8200	3000	5200	
	12h	13100post ing.	5600	4500	
	h	9000 ante „	3900	5100	
22. I. 09	9h	10200ante ing.	3800	6400	
	12h	11800 post „	5600	6200	
	6h	9800 ante „	4700	5100	
23. I. 09	12h	11700post ing.	5600	6100	
24. I. 09	6h	10800post ing.	4800	6000	
25. I. 09					
Normal	9h	7600	3700	3900	
Injektion	9h	—	—	—	0,3 ccm C. 4%
	11h	9100	4800	4300	
	1h	10400	6000	4400	
	3h	10700	5500	5200	
	5h	9700	6600	3100	
26. I. 09					
Normal	9h	6900	3300	3600	
Injektion	9h	—	—	—	0,3 ccm C. 4%
	11h	10100	4400	5700	
	1h	11500	6900	4600	
	3h	11300	6500	4800	
	5h	8400	4600	3800	
	7h	7300	4000	3300	
27. I. 09					
Normal	9h	7100	3000	4100	
Injektion	9h	—	—	—	0,5 ccm C. 4%
	12h	14900	8400	6500	
	3h	10200	5300	4900	
	6h	7500	4500	2800	
28. I. 09					
Normal	9h	9000	3500	5500	
Injektion	9h	—	—	—	0,5 ccm C. 4%
	12h	15200	8300	6900	
	3h	10400	5900	4500	
	6h	9800	5100	4700	
29. I. 09					
Normal	9h	9000	4000	5000	
Injektion	9h	—	—	—	Inj. 1 ccm C.
	12h	12300	7200	5100	
	3h	10000	5200	4800	
	6h	9400	5300	4100	

Tabelle III.

Gewicht	Harnuntersuchung	Temperatur	Sonstige Bemerkungen.
3250	—	12h : 39,10 6h : 39,40	Keine Injektion
3250	—	9h : 39,20 12h : 38,60 6h : 38,30	Keine Injektion. „ „ „ „
3150	—	9h : 38,80 12h : 38,90 6h : 39,00	Keine Injektion. „ „ „ „
3000	—	12h : 38,90	Keine Injektion.
3000	—	6h : 38,80	Keine Injektion.
2800	—	9h : 39,00 11h : 39,10 1h : 39,30 3h : 39,00 5h : 39,20 6h : 39,00	Beginn der Injektionen. Tier wird erst nach 5h p. m. gefüttert
2800	—	9h : 39,00 11h : 39,30 1h : 38,90 3h : 39,00 5h : 39,00 7h : 38,90	 Fütterung erst nach 7h p. m.
3000	—	9h : 39,00 12h : 39,10 3h : 39,00 6h : 39,00	 Fütterung erst nach 6h p. m.
3000	—	9h : 39,20 12h : 39,70 3h : 39.50 6h : 39,40	 Fütterung erst nach 6h p. m.
2020	+ Kochprobe Hellersche Essigs + Ferrocyank. Spur Eiweiß	9h : 39,70 12h : 40,00 9h : 39,50 6h : 39,80	 Fütterung 1/2 7h p. m.

Tabelle III.

Datum	Zeit	Leukocyten	Polynukleäre	Mononukleäre	Inj.-Dosis
30. I. 09					
Normal	9h	9300	4300	5000	Inj. 1 ccm C. um 9h
Injektion	9h	—	—	—	
	12h	13200	8000	5200	
	3h	12000	7000	5000	
	6h	10000	6000	4000	
31. I. 09					
1. II. 09					
Normal	9h	9000	4500	4500	Inj. von $1^1/_2$ C. $4^0/_0$ um 9h
Injektion	9h				
	12h	13500	8000	5500	
	6h	10800	6700	4100	
2. II. 09					Inj. von $1^1/_2$ C. $4^0/_0$ um 9h
3. II. 09					
Normal	9h	11000	4000	7000	2 ccm C. $4^0/_0$ um 9h
Injektion	9h	—	—	—	
	12h	15000	9000	6000	
	6h	12000	8000	4000	
1. III. 09					3 ccm C. $4^0/_0$
Normal Zählung		8200	4700	3500	
2. III. 09					$2^3/_4$ ccm C. $4^0/_0$

Tabelle III.

Gewicht	Harnunter-suchung	Temperatur	Sonstige Bemerkungen.
3000	Spur Eiweiß	9h : 39,90	Fütterung nach 6h
		12h : 40,60	
		3h : 39,60	
		6h : 40,30	
3000	nicht untersucht		
3020	Spur Eiweiß	9h : 39,80	Fütterung erst nach 6h
		13h : 40,90	
		6h : 39,50	
			regelmässig gefüttert
3020	deutliche scharfe Reaktion	9h : 39,50	keine Zählung
		12h : 40,30	
		6h : 39,50	
3070	Spur Eiweiß	9h : 39,30	nach d. 2. Zählg.
		—	etwas zu fressen.
		12h : 40,40	
		6h : 39,50	
			K. wird vom 1. III. 09 mit höheren Dosen injiziert und gewogen.

Das Tier war 5 Tage vor dem Beginn der Injektionen unter normalen Umständen beobachtet worden.

Es ergab sich, daß die Zahl der Leukozyten zwischen 10 und 12 000 schwankte und zwar ist die Zahl der mononukleären stets größer als die der polynukleären.

Nach der Nahrungsaufnahme findet stets eine Steigerung der Leukozytenzahl statt. Um diese Verdauungsleukozyte auszuschalten, wurde an den Tagen, an denen injiziert wurde, stets erst um 6 Uhr abends gefüttert. Man sieht aus der Tabelle, daß durch die Collargolinjektion keine allzugroße Steigerung der Gesamtzahl der Leukozyten hervorgerufen wird. Die höchsten beobachteten Zahlen betragen 15 000 gegenüber der Norm von etwa 10 000. Aber das Verhältnis der polynukleären und der mononukleären wird geändert. Wir finden nunmehr stets mehr polynukleäre als mononukleäre.

Die Wirkung des Collargol in dieser Hinsicht ist eine ziemlich langdauernde. Um 9 Uhr morgens fand die Injektion statt, um 6 Uhr abends war die Zusammensetzung des Blutes noch anormal, während die Zählung am nächsten Morgen vor der Injestion meist wiederum normale Werte ergab.

Die Temperatur des Tieres zeigte nach der Injektion meistens nur einen unbedeutenten Anstieg. Das Gewicht blieb während der Versuchsdauer ziemlich konstant.

Im Urin wurden, nachdem die Collargolbehandlung längere Zeit angedauert hatte, Spuren von Eiweiß nachgewiesen.

Vom 1. III. ab erhielt das Tier in größeren Pausen noch einige Male Collargol. Nach etwa 7 Wochen starb das Tier. Es wog noch 2500 gr.

Ein Blutpräparat, das einige Tage vor dem Tode angefertigt worden war, zeigte das Bild der Poikilozytose.

Die Sektion ergab folgendes:

In der Bauchhöhle wenig Flüssigkeit. Alle Organe sind serös durchtränkt.

Lungen zusammengefallen von weißlichgrauer Farbe.

Herz o. B.

Milz von tiefschwarzer Färbung.

Die Leber ist glatt, glänzend, von schmutzig-graubrauner Farbe. Auf dem Durchschnitt sind die Acini deutlich sichtbar.

Die Nierenkapsel ist glatt, leicht abziehbar. Die Niere ist auf dem Durchschnitt von tiefschwarzer Farbe. Die Harnblase ist stark gefüllt, enthält trüben Urin, in dem sich Eiweiß nachweisen läßt.

Der Darminhalt ist von schwarzbrauner Farbe.

Von der Lunge, Leber, Milz und Niere übergab ich einzelne Stücke Herrn Privatdozent Dr. Loehlein vom pathologischen Institut, der die Liebenswürdigkeit hatte, dieselben mikroskopisch zu untersuchen und mir folgenden Bericht zustellte:

Bericht des Herrn Priv.-Doz. Dr. Loehlein.

Mikroskopischer Befund an Stücken von Herzmuskel, Lungen, Leber, Milz und Nieren eines Kaninchen in Formol gehalten.

Mit Ausnahme des Herzmuskels, der keine von der Norm abweichenden Veränderungen zeigt, lassen alle Organstückchen eine ganz ausgesprochen rauchgraue, die Milz eine geradezu schwarzgraue Färbung erkennen. An der Milz sind auffällige Veränderungen im übrigen nicht nachweisbar.

Die Leber zeigt auf dem Durchschnitt deutliche Läppchenzeichnung, die Centra derselben sind mehr hellgrau bis

graurötlich. Den portalen Bindegeweszügen entsprechend sieht man ein feines Netzwerk schwärzlichgrauer Streifchen, die Acini begrenzend.

Die Nieren zeigen eine besondere dunkle, stellenweise fast schwarzgraue Färbung im Bereiche der sogenannten Grenzschicht, während die Spitzen der Pyramiden nur eine ganz leichte Graufärbung zeigen und die Rindensubstanz eine ziemlich gleichmäßig blaß bräunlichgraue Farbe aufweist. Die Streifung der Rinde ist deutlich. Die Glomeruli sind als kleine rote Pünktchen erkennbar.

Die Lungen haben etwas vermehrte Konsistenz und zeigen eine ganz diffus rauchgraue Färbung des Parenchyms; keine deutlichen Herderkrankungen.

Mikroskopische Untersuchungen erfolgen teils an Gefrierschnitten, teils an Paraffinschnitten mit den gewöhnlichen Färbungen. (Kernfärbung mit Karmin, teilweise auch mit Hämatoxilineosin.) In sämtlichen mikroskopisch untersuchten Organen finden sich mehr oder weniger reichlich, überwiegend in dem Protoplasma von zelligen Elementen eingeschlossen, kleinste und etwas größere bräunlichgraue, deutlich metallisch glänzende Körnchen von etwas unregelmäßiger Gestalt. Am reichlichsten sind die Ablagerungen dieser Körnchen in der Milz, am spärlichsten im Herzmuskel. Am schwierigsten ist die Lokalisation der Körnchen und die Identifizierung der Zellen, in welchen jene eingeschlossen sind, in den Lungen. Diese zeigen nahezu gleichmäßig in ihrem ganzen Parenchym eine Verbreiterung und zellige Infiltration der Alveolarsepten. Innerhalb dieser letzten finden sich nun außerordentlich reichlich, vielfach zu dichten Haufen angeordnete und mit grünlichbräunlichen bis schwärzlichen Körnchen ganz dicht erfüllte, wesentlich rundliche Zellen, die zum kleinen Teil als polymorphkernige Leukozyten

zu erkennen sind, während die überwiegende Mehrzahl nach ihrer Größe und Anordnung am meisten den Eindruck von großenteils abgestoßenen Endothelzellen macht. Die Identifizierung dieser Elemente ist deshalb sehr schwierig, weil sie mit Pigment meistens so vollgepfropft sind, daß die Gestalt des Kernes nicht feststellbar ist. Wo diese aber zu erkennen sind, handelt es sich um mäßig chromatinreiche ziemlich große, länglich runde zuweilen auch etwas mehr bohnenförmige, teilweise auch vollkommen runde, scharf konturierte Kerne, von denen sich diejenigen der Leukozyten durch ihre unregelmäßige Gestalt und ihre intensive Färbung sehr deutlich unterscheiden. Geringe Haufen derartig großer mit Kernen beladener Zellen füllen häufig auch auf das Dichteste gedrängt die Capillarlumina der Septen aus. Es finden sich aber weiterhin auch große Gefäßlumina vollständig ausgefüllt mit sehr großen Massen gleichartiger Zellen. Diese Gefäße, die sich mitten im Parenchym finden, besitzen eine deutliche eigene Wandung und enthalten in ihrem Lumen zwischen den Phagozyten an vielen Stellen rote Blutkörperchen. An vielen Stellen kann man die Einmündung kleinerer solcher Gefäße in größere sehen. Nach Anordnung, Wandbeschaffenheit und Inhalt handelt es sich um Lungenvenenäste. Ganz vereinzelte metallische Körnchen finden sich übrigens auch in Alveolarepithelzellen, teils solche die in situ, teils solche die abgestoßen in Alveolarlumina liegen. Endlich finden sich auch in einigen größeren Aesten der Pulmonalarterien Silberkörnchen in Zellen von endothelialem Typus eingeschlossen, die aber ganz vereinzelt liegen. Gelegentlich findet man in Blute auch einen Leukozyten, der einige Silberkörnchen enthält.

Im Schnitten des Herzmuskels finden sich sehr spärliche Silberkörnchenablagerngen im Zwischengewebe wieder,

regelmäßig am deutlichsten im Anschluß an zellige Elemente, die teilweise wenigstens mit Sicherheit als Capillarendothelien erkannt werden können. Nur ganz selten findet sich eine einzelne solche Zelle mit dichten Körnchenmassen prall gefüllt. Die körnchenhaltigen Endothelzellen zeigen meist keine anderweitigen Veränderungen, auch von Desquamation ist nichts zu sehen.

Die Milz enthält außerordentlich große Mengen körnigen Pigmentes. Wiederum im wesentlichen in zelligen Elementen etwa von der Größe von Alveolarepithelzellen eingeschlossen. Gerade hier ist die Ablagerung an den meisten Stellen eine ganz enorm dichte, so daß die Zellkerne mehr oder weniger vollständig verdeckt sind. Die Pigmentmassen finden sich in unregelmäßig gestalteten Zellkomplexen wesentlich in der Pulpa, ganz erheblich spärlicher in den Follikeln, die zum größten Teile frei von Pigment sind, nur hier und da in ihren peripheren Teilen Silberkörnchen enthalten, die in den Zellen mit großen hellen bläschenförmigen Kernen eingeschlossen sind. Sicher identifizieren lassen sich von den pigmenthaltigen Zellen nur wenige; es sind das in situ wohlerhaltene Endothelzellen von Pulpavenen. Im Lumen solcher Venen finden sich ferner häufig mit Körnchen vollkommen gepfropfte Gebilde, die wohl mit Sicherheit als abgestoßene Endothelien gedeutet werden können. Im übrigen sind größere und kleinere Gebiete des Pulpagewebes so mit Silber erfüllt, daß eine Beteiligung sämtlicher Pulpaelemente angenommen werden muß; zahlreiche Leukozyten verschiedener Form, die sich im Blute der Pulpavenen finden, enthalten meist nur spärliche Silberkörnchen.

Niere: In der Niere ist die Ablagerung des Silbers sehr eigentümlich. Bei schwacher Vergrößerung fällt in der Rinde und in der Grenzschicht ein eigentümlich scharfes

Hervortreten der Konturen der Harnkanälchen auf, das man bei stärkerer Vergrößerung auf eine intensive braune Färbung der Membranae propriae der Kanälchen zurückführen kann, die sich vielfach aus einer Ablösung allerfeinster und mit Immersion eben wahrnehmbarer Silberkörnchen erklärt. Große Mengen derartiger Körnchen, aber auch noch größerer solcher, finden sich nicht allzureichlich in den Endothelzellen der Rindencapillaren und hier und da in polynukleären Leukozyten in deren Lumen. Ganz besonders reichlich ist die Imprägnation der Membranae propriae und auch die Ablagerung von Körnchen in endothelialen Elementen im Bereiche der sogenannten Grenzschicht und in den oberen Teilen der Marksubstanz. In der Papille dagegen fehlt sie nahezu vollständig. Größere Konglomerate von Silberkörnchen finden sich schließlich noch in den Glomeruli und zwar immerhin so reichlich, daß man fast in jedem durchschnittenen Glomerulus mehrere mit Silber vollgepfropfte Zellen und zwar regelmäßig im Lumen von Capillarschlingen findet. Auch hier handelt es sich um Zellen von endothelialem Typus soweit es bei der Massenhaftigkeit, in der die Silberkörnchen abgelagert sind, möglich ist, die Zellform zu erraten. In sicher zu identifizierenden Glomerulusepithelien sind ebensowenig Pigmentkörnchen zu finden wie in den Epithelzellen der Bowman'schen Kapsel. Ferner ist im gesamten Epithelbesatz der Harnkanälchen auch mit Immersion nichts von Silberkörnchen zu finden, ebensowenig auch im Lumen.

Leber: Auch in der Leber finden sich in mäßig reichlicher Menge Silberablagerungen, hauptsächlich in Lumen der Capillaren und hier ganz unregelmäßig verstreut. Meist handelt es sich um sehr große, ganz mit Silberkörnchen vollgepfropfte und daher vollkommen schwarz erscheinende

Zellen, die zum Teil mit Sicherheit als Endothelcapillaren identifiziert werden können, die offenbar vielfach nach reichlicher Aufnahme von Pigment sich sehr stark vergrößern, gelegentlich die Capillarlumina vollkommen verlegen, ganz ähnlich wie bei der Phagozytose mancher Krankheitserreger. An einzelnen Stellen ist die ganze Capillarinnenwand durch eine feine Körnchenreihe wie austapeziert, die offenbar in dem feinen, Gefäßchen auskleidenden, Protoplasmasaum der Endothelzellen gelegen ist. Die Leberzellen selbst zeigen im gehärteten Präparat an vielen Stellen ausgesprochene wabige Struktur, offenbar infolge von Extraktion von Fett oder Glykogen, vielleicht von beiden Substanzen. Sie enthalten in ihrem Protoplasma sehr vielfach in ganz unregelmäßiger Anordnung ebenfalls Silberkörnchen, stets aber nur vergleichsweise sehr spärlich.

Zusammenfassung.

Das Ergebnis dieser Untersuchung lässt sich in folgende Sätze zusammenfassen:

1. Das Collargol tötet Paramäcien schnell auch noch in kleinen Konzentrationen.

2. Das Collargol schädigt die roten Blutzellen. Der Grad der Schädigung hängt ab von der Konzentration des Collargol und von der Menge der roten Blutzellen, auf welche das Collargol einwirkt.

3. Bei Fröschen ruft Collargol alle die Vergiftungssymptome hervor, die beobachtet werden bei der Vergiftung mit Silbersalzen.

4. Bei Warmblütern wurden die schon bekannten Veränderungen durch Collargol wiedergefunden.

Zum Schluß meiner Arbeit drängt es mich, Herrn Geheimrat Prof. Dr. Boehm und Herrn Privatdozent Dr. med. et phil. O. Gross für ihre liebenswürdige und bereitwillige Unterstützung und Unterweisung bei Ausführung der zu meiner Arbeit erforderlichen Versuche, sowie auch Herrn Dr. med. Loehlein, Privatpozent am pathol. Institut, an dieser Stelle meinen verbindlichsten Dank auszudrücken.

Lebenslauf.

Ich, Paul Lothar Portig, bin am 8. November 1880 als jüngster Sohn des Hofrats Prof. Dr. D. G. Portig (jetzt in Stuttgart wohnend) in Leipzig geboren. Im Frühjahr des folgenden Jahres zogen meine Eltern nach Hamburg. Hier besuchte ich vom 6. bis 11. Jahr die höhere Bürgerschule. Mit 11 Jahren siedelte ich mit meiner Mutter und meiner Schwester nach Borna bei Leipzig über. Dort absolvierte ich das Realgymnasium, studierte dann 1 Semester in Stuttgart an der technischen Hochschule Tiefbau, sattelte aber im folgenden Semester zum medizinischen Studium um, das ich im Wintersemester 1902 in Jena begann. Hier legte ich im Wintersemester 1905 die ärztliche Vorprüfung ab, blieb noch 1 klinisches Semester in Jena und ging dann nach Leipzig, um dort vom 1. Oktober 1905 bis 31. März 1906 meiner Militärpflicht zu genügen. Darauf besuchte ich noch 4 Semester die Universitätskliniken daselbst und bestand im Sommersemester 1908 mein Staatsexamen. Mein praktisches Jahr erledigte ich vom 15. September 1908 bis 15. September 1909 in Leipzig und war während dieser Zeit im pharmakologischen Institut, in der Hautklinik und in der medizinischen Klinik der Universität daselbst tätig.